

**120 AUG 2004**

**PRIORITY  
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



**REC'D 28 FEB 2003**

**WIPO**

**PCT**

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung  
einer Patentanmeldung**

**Aktenzeichen:** 102 07 394.5

**Anmeldetag:** 21. Februar 2002

**Anmelder/Inhaber:** LTS Lohmann Therapie-Systeme AG,  
Andernach/DE

**Bezeichnung:** Geschmacksmaskierte film- oder oblaten-  
förmige Arzneizubereitung

**IPC:** A 61 K 9/26

**Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-  
sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.**

München, den 16. Januar 2003  
**Deutsches Patent- und Markenamt**  
**Der Präsident**  
Im Auftrag

*Webster*

**BEST AVAILABLE COPY**

## Geschmacksmaskierte film- oder oblatenförmige Arzneizubereitung

5 Die Erfindung betrifft dünne, film- oder oblatenförmige,  
oral zu verabreichende Wirkstoffzubereitungen zur  
Verabreichung von Wirkstoffen, vorzugsweise von  
Arzneimittelwirkstoffen. Die Wirkstoffe werden dabei  
bevorzugt über die Mundschleimhaut verabreicht. Werden die  
10 Wirkstoffzubereitungen geschluckt, so werden die Wirkstoffe  
im Magen und/oder im Darm freigesetzt.

Bei herkömmlichen Darreichungsformen, wie z. B. Tabletten,  
welche im Magen zerfallen und dort den Wirkstoff  
15 freisetzen, tritt die Wirkung des Arzneimittels in der  
Regel erst mit erheblicher zeitlicher Verzögerung ein. Bei  
Tabletten, die bereits im Mund zerfallen und deren  
Wirkstoff über die Mundschleimhaut aufgenommen wird, ist  
dieser Nachteil zwar abgemildert, allerdings ist dabei zu  
20 beachten, daß ein beträchtlicher Anteil der  
Wirkstoffzubereitung mit dem Speichel in den Magen gelangt  
und deshalb nicht für eine schnelle Resorption via  
Mundschleimhaut zur Verfügung steht. Zudem kommt es nach  
gastrointestinaler Resorption des Wirkstoffes zu einem  
relativ raschen metabolischen Abbau des Wirkstoffs in der  
Leber ("First-pass"-Effekt).

Aus diesen und anderen Gründen sind dünne  
Darreichungsformen, wie z. B. film- oder oblatenförmige  
30 Zubereitungen, von Vorteil. Durch die geringe Dicke im  
Vergleich zur Fläche ergibt sich ein kurzer Diffusionsweg,  
wenn eine solche Arzneiform beispielsweise auf die  
Mundschleimhaut appliziert wird. Dies führt zu einer  
raschen Freisetzung des Wirkstoffs, welcher schnell und  
35 direkt über die Mundschleimhaut resorbiert werden kann.

Flache Wirkstoffträger wurden bereits für verschiedene Zwecke entwickelt und hergestellt. Als grundlegend für diese Darreichungsform kann die DE-OS 27 46 414 angesehen werden, die ein folienartiges Band aus Wirkstoff,

5 Bindemittel und weiteren Hilfsstoffen beschreibt. Dabei besteht aufgrund der homogenen Dicke, Dichte und Breite ein direkter Zusammenhang zwischen einer Längeneinheit des Bandes und der darin enthaltenen Wirkstoffdosis. Die Vorteile der kontinuierlichen Dosierbarkeit wurden auch von  
10 anderen Anmeldern erkannt und in speziellen Einzelvarianten beschrieben. So beschreibt DE-PS 36 30 603 ein flächiges Trägermaterial, z. B. in Form eines Trennpapiers mit einer wirkstoffhaltigen Beschichtung, wobei letztere nach Vorzerteilung in Dosiereinheiten vom Trägermaterial  
15 dosisweise abziehbar ist.

In der DE-OS 196 52 188 wird eine flache Arzneizubereitung beschrieben, die für die Applikation und Freisetzung des Opiat-Analgetikums Buprenorphin in der Mundhöhle geeignet  
20 ist. Allerdings wird bei dieser Darreichungsform ein Großteil der darin enthaltenen Wirkstoffmenge über den Speichel in den Magen transportiert und metabolisiert, da diese Darreichungsform nicht bzw. in nicht ausreichendem Maße mucoadhäsiv ist.

Zwar sind die generellen Vorteile flacher Darreichungsformen im Stand der Technik bekannt, z. B. die bereits erwähnte schnellere Wirkstoffabgabe und einfachere  
30 Dosierbarkeit, ferner die Möglichkeit einer diskreten Einnahme, d. h. ohne Zuhilfenahme von Flüssigkeit, ferner Vorteile bei der Herstellung sowie die Möglichkeit der Bedruckung während der Herstellung, wodurch die Einnahmesicherheit erhöht werden kann.

Trotz der geschilderten Vorteile haben sich solche flächenförmige Darreichungsformen bisher kaum durchgesetzt. Vermutlich schätzen viele Hersteller von Pharmazeutika den Nutzen gegenüber herkömmlichen Darreichungsformen für zu gering ein, so daß es nicht lohnenswert erscheint, Produkte dieser Art zu entwickeln und deren arzneimittelrechtliche Zulassung zu betreiben. Insbesondere dann, wenn es sich um einen ohnehin oral applizierbaren Wirkstoff handelt, wird der Aufwand zur Entwicklung einer alternativen Darreichungsform gescheut, selbst wenn die damit verbundenen Vorteile bekannt sind.

Ein weiterer Grund dafür, daß sich flächenförmige orale Darreichungsformen bisher kaum durchgesetzt haben, besteht vermutlich auch in einer ungenügenden Patientencompliance. Vielen Wirkstoffen ist ein bitterer Geschmack zu eigen, so daß deren orale Verabreichung, insbesondere bei Resorption des Wirkstoffes über die Mundschleimhaut, mit einem unangenehmen Geschmackserlebnis einhergeht. Diese unangenehme Geschmackssensation führt zu einer geringen Akzeptanz flächenförmiger oraler Darreichungsformen bei den Patienten.

Bei Tabletten und Kapseln, die im Magen zerfallen und dort den Wirkstoff freisetzen, werden die mit dem bitteren Geschmack der Wirkstoffe einhergehenden Probleme in der Regel durch einen Überziehen der Arzneiform mit einer geschmacksneutralen Beschichtung gelöst.

Für dünne, flächenförmige Arzneizubereitungen, die den Wirkstoff in der Mundhöhle freisetzen, kommt eine Beschichtung dieser Darreichungsform mit einem geschmacksneutralen Überzug jedoch nicht in Betracht. Dieser Ansatz einer Geschmacksmaskierung fällt insbesondere bei mucoadhäsiven und/oder schnell zerfallenden

flächenförmigen Darreichungsformen aus, bei denen der Wirkstoff möglichst rasch freigesetzt und von der Mundschleimhaut resorbiert werden soll oder bei Darreichungsformen, die als rein mukoadhäsives System über längere Zeiträume appliziert werden.

Die Aufgabe der Erfindung bestand deshalb darin, dünne flächenförmige Arzneizubereitungen zur Verabreichung von Wirkstoffen über die Mundschleimhaut bereitzustellen, die die Nachteile einer problematischen Geschmackssensation nicht mehr oder nur noch stark vermindert zeigen.

Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe durch film- oder oblatenförmige Arzneizubereitungen nach Anspruch 1 und den in den Unteransprüchen beschriebenen bevorzugten Ausführungsformen gelöst.

Die erfindungsgemäßen Arzneizubereitungen zeichnen sich dadurch aus, daß sie eine Matrix aufweisen, die aus mindestens einem matrixbildenden Polymer gebildet ist und in welcher neben mindestens einem Wirkstoff auch mindestens ein Kohlendioxidbildner gelöst oder dispergiert ist.

Die Verwendung von Kohlendioxidbildnern ist bereits bei medizinischen Kaugummis beschrieben worden. So beschreibt das US Patent 4,639,368, daß Kohlendioxidbildner vorzugsweise als feine Granula mit einer Größe von weniger als 10 µm in dem Grundmaterial des Kaugummies enthalten sein können.

Als Kohlendioxid-bildende Substanzen kommen für die erfindungsgemäßen Arzneizubereitungen pharmazeutisch anwendbare ein- und zweibasige Salze der Kohlensäure, z.B. Alkalimetallhydrogen- oder Alkalimetallcarbonate, Erdalkalimetallcarbonate oder Ammoniumcarbonat und deren

Mischungen in Betracht, jedoch können auch andere, physiologisch unbedenkliche Kohlendioxidbildner verwendet werden. Als bevorzugte Kohlendioxid-freisetzende Substanzen sind Natriumhydrogencarbonat, Natriumcarbonat, Kaliumhydrogencarbonat oder Kaliumcarbonat zu nennen. Kohlendioxid-bildende Substanzen sind dem Fachmann bekannt und können in Kombination wirksam sein.

Den genannten Carbonaten kann zur Verstärkung der  $\text{CO}_2$ -Entwicklung die in Brauseformulierungen übliche Säurekomponente, z.B. Natriumdihydrogen- oder Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumtartrat, Natriumascorbat oder Natriumcitrat, zugesetzt sein. So kann durch Zutritt von Wasser eine Reaktion zwischen der Säure und beispielsweise einem wasserlöslichen Bikarbonatsalz als Kohlendioxidbildner Kohlendioxid gebildet werden, nachdem die orale Arzneizubereitung appliziert wurde. Als Säuren für die erfindungsgemäßen Arzneizubereitungen können beispielsweise Zitronensäure, Weinsäure, Adipinsäure, Apfelsäure, Ascorbinsäure, Bernsteinsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Metaweinsäure, Gluconsäure; Milchsäure oder Phosphorsäure verwendet werden. Besonders bevorzugt werden organische Säuren, die zum menschlichen Verzehr geeignet sind. Außerdem kann der Zusatz von Säureregulatoren von Vorteil sein, wie z.B. Salze der Essigsäure.

In Verbindung mit einer Säure, aber auch ohne Säure, werden überraschenderweise die Geschmacksempfindungen bei oraler Applikation einer erfindungsgemäßen Arzneizubereitung derart verändert, daß bitter schmeckende Substanzen bzw. Wirkstoffe diese unangenehme Geschmackssensation nicht mehr oder nur noch stark vermindert zeigen.

Die erfindungsgemäßen Arzneizubereitungen sind für eine Vielzahl unterschiedlicher Wirkstoffe geeignet.

Voraussetzung für eine transmucosale, z. B. buccale oder sublinguale, Applikation im Mundraum ist jedoch, daß die orale Mucosa für den Wirkstoff eine ausreichende Permeabilität aufweist, unter Berücksichtigung der notwendigen Dosis. Die Permeabilität wiederum hängt in hohem Maße von den physikochemischen Eigenschaften des Wirkstoffs ab. Bei erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitungen, die geschluckt werden sollen, ist Voraussetzung, daß die Wirkstoffe im Magen und/oder Darm resorbiert werden.

Beispiele für Wirkstoffe, die geeignet sind, um mit der erfindungsgemäßen Arzneizubereitung verabreicht zu werden, sind Antipyretika und Analgetika, beispielsweise Ibuprofen, Acetaminophen oder Aspirin; Laxantia, beispielsweise Phenolphthaleindiethylnatriumsulfosuccinat; Appetitzügler, beispielsweise Amphetamine, Phenylpropanolamin, Phenylpropanolaminhydrochlorid oder Coffein; Antiazida, beispielsweise Calciumcarbonat; Antiasthmatica, beispielsweise Theophyllin; Antidiuretika, beispielsweise Diphenoxylathydrochlorid; Mittel gegen Blähungen, beispielsweise Simethicon; Migränemittel, beispielsweise Ergotamintartrat; Psychopharmaka, beispielsweise Haloperidol; Spasmolytika oder Sedativa, beispielsweise Phenobarbital (mit oder ohne Atropin); Antihyperkinetika, beispielsweise Methyllopa oder Methylphenidat; Tranquilizer, beispielsweise Benzodiazepine, Hydroximeprobamate oder Phenothiazine; Antihistaminika, beispielsweise Astemizol, Chlorpheniraminmaleat, Pyridaminmaleat, Doxlaminsuccinat, Brompheniraminmaleat, Phenyltoloxamincitrat, Chlorcyclizinhydrochlorid, Pheniraminmaleat oder Phenindamintartrat; Dekongestionsmittel, beispielsweise Phenylpropanolaminhydrochlorid, Phenylephrinhydrochlorid, Pseudoephedrinhydrochlorid, Pseudoephedrinsulfat,

Phenylpropanolaminbitartrat oder Ephedrin; Beta-Rezeptorblocker, beispielsweise Propanolol; Alkoholentwöhnungsmittel, beispielsweise Disulfiram; Antitussiva, beispielsweise Benzocain, Dextrometorphan, 5 Dextrometophanhydrobromid, Noscapin, Carbetapentancitrat oder Chlophedianolhydrochlorid; Fluorergänzungsmittel, beispielsweise Natriumfluorid; Lokalantibiotika, beispielsweise Tetracycline oder Cleocin; Corticosteroidergänzungsmittel, beispielsweise Predinon 10 oder Prednisolon; Mittel gegen Kropfbildung, beispielsweise Colchicin oder Allopurinol; Antiepileptika, beispielsweise Phenytoinnatrium; Mittel gegen Dehydrierung, beispielsweise Elektrolyergänzungsmittel; Antispetika, beispielsweise Cetylpyridiniumchlorid; nicht-steroidale 15 entzündungshemmende Wirkstoffe (Antiphlogistica), beispielsweise Acetaminophen, Ibuprofen, Dexibuprofenlysinat, Naproxen oder deren Salze; gastrointestinale Wirkstoffe, beispielsweise Loperamid oder Famotidin; verschiedene Alkaloide, beispielsweise 20 Codeinphosphat, Codeinsulfat oder Morphin; Ergänzungsmittel für Spurenelemente, beispielsweise Kaliumchlorid, Zinkchlorid, Calciumcarbonat, Magnesiumoxid oder andere Alkalimetall- und Erdalkalimetallsalze; Vitamine; Ionenaustauscherharze, beispielsweise Cholestyramin; Cholesterol- und Lipidsenker; Antiarrhythmika, beispielsweise N-Acetylprocainamid; oder Expectorantien, beispielsweise Guaifenesin.

Insbesondere sind die folgenden Wirkstoffe zu nennen: 30 Ketoprofen, Ibuprofen, Loperamid, Selegelin, Atipamezole, Nikotin, Chinin, Bruzine, Paracetamol, Dextromethorphan, Coffein und andere Xanthine wie Theophiline und Theobromine, Pyrazolon wie Metamizol, Magnesiumsulfat, Zopiclon oder Zolpidem.



Ferner kommen als Wirkstoffe auch pharmakologisch aktive Substanzen in Betracht, die in den nachfolgend genannten Klassen oder Gruppen enthalten sind:

- $\alpha$ -adrenerge Agonisten;  $\beta$ -adrenerge Agonisten;  $\alpha$ -adrenerge  
 5 Blocker;  $\beta$ -adrenerge Blocker; Alkohol-Entwöhnungsmittel;  
 Aldose-Reductase-Inhibitoren; Anabolica; narkotische  
 Analgetica, vorzugsweise Codeine, Morphinderivate;  
 nicht-narkotische Analgetica, vorzugsweise Salicylate und  
 deren Derivate; Androgene; Anaesthetica; Appetitzügler;  
 10 Anthelmintica (wirksam gegen Cestoden, Nematoden,  
 Onchocerca, Schistosomen oder Trematoden); Anti-Akne-  
 Wirkstoffe;  
 Anti-Allergica, Antiamöbica (amöbizide Wirkstoffe); Anti-  
 Androgene; Wirkstoffe gegen Angina pectoris;  
 15 Antiarrhythmica; anti-arteriosklerotische Wirkstoffe; anti-  
 arthritische / antirheumatische Wirkstoffe; antibakterielle  
 Wirkstoffe (Antibiotica), vorzugsweise Aminoglycoside,  
 Amphenicole, Ansamycine,  $\beta$ -Lactame (insbesondere  
 Carbapeneme, Cephalosporine, Cephamycine, Monobactame,  
 20 Oxacepheme, Penicilline), Lincosamide, Macrolide,  
 Polypeptide, Tetracycline; synthetische antibakterielle  
 Wirkstoffe, vorzugsweise 2,4-Diaminopyrimidine,  
 Nitrofurane, Chinolone und -analoge, Sulfonamide, Sulfone;  
 Anticholinergica; Anticonvulsiva; Antidepressiva,  
 vorzugsweise bizyklische Antidepressiva, Hydrazide,  
 Hydrazine, Pyrrolidone, tetrazyklische Antidepressiva;  
 trizyklische Antidepressiva, polycyclische Imide;  
 antidiabetische Mittel, vorzugsweise Biguanide, Sulfonyl-  
 harnstoff-Derivate; antidiarrhöische Wirkstoffe;  
 30 Antidiuretica; Anti-Estrogene; Antimykotica / fungizide  
 Wirkstoffe, vorzugsweise Polyene; synthetische Antimykotica  
 / fungizide Wirkstoffe, vorzugsweise Allylamine, Imidazole,  
 Triazole; Antiglaukom-Wirkstoffe; Antigonadotropine;  
 Wirkstoffe gegen Gicht; Antihistaminica, vorzugsweise  
 35 Alkylamin-Derivate, Aminoalkyl-Ether, Ethylendiamin-

Derivate, Piperazine, trizyklische Verbindungen  
 (insbesondere Phenothiazine); antihyperlipoproteinämische  
 Wirkstoffe (Lipidsenker), vorzugsweise Aryloxyalkansäure-  
 Derivate (insbesondere Clofibrinsäurederivate und -  
 5 analoge), Gallensäuren-sequestrierende (maskierende)  
 Substanzen, HMG-CoA-Reductase-Inhibitoren, Nicotinsäure-  
 Derivate, Schilddrüsenhormone und Analoge davon;  
 antihypertonische / blutdrucksenkende Wirkstoffe,  
 vorzugsweise Benzothiadiazin-Derivate, N-Carboxyalkyl-  
 10 (Peptid/Lactam)-Derivate, Guanidin-Derivate, Hydrazine /  
 Phthalazine, Imidazol-Derivate, quaternäre  
 Ammoniumverbindungen, Chinazolin-Derivate, Reserpin-  
 Derivate, Sulfonamid-Derivate; Wirkstoffe gegen  
 Schilddrüsenüberfunktion; Wirkstoffe gegen Hypotonie;  
 15 Wirkstoffe gegen Schilddrüsen-Unterfunktion; nicht-  
 steroidale entzündungshemmende Wirkstoffe  
 (Antiphlogistica), vorzugsweise Aminoarylcarbonsäure-  
 Derivate, Arylessigsäure-Derivate, Arylbuttersäure-Deri-  
 vate, Arylcarbonsäure-Derivate, Arylpropionsäure-Derivate,  
 20 Pyrazole, Pyrazolone, Salicylsäure-Derivate,  
 Thiazincarboxamide; Anti-Malaria-Wirkstoffe, vorzugsweise  
 Chinin und dessen Salze, Säuren und Derivate; Anti-Migräne-  
 Wirkstoffe; Wirkstoffe gegen Übelkeit; antineoplastische  
 Wirkstoffe, vorzugsweise alkylierende Agenzien  
 (insbesondere Alkylsulfonate, Aziridine, Ethylenimine und  
 Methylmelamine, Stickstoffsenfgase, Nitrosoharnstoffe),  
 antibiotische Wirkstoffe, Antimetabolite (insbesondere  
 Folsäure-Analogue, Purin-Analogue, Pyrimidin-Analogue),  
 Enzyme, Interferone, Interleukine; hormonale  
 30 antineoplastische Wirkstoffe, vorzugsweise Androgene, anti-  
 adrenale Wirkstoffe, Anti-Androgene, Anti-Estrogene  
 (insbesondere Aromatase-Inhibitoren); antineoplastische  
 Diätzusätze; Anti-Parkinson-Wirkstoffe; Wirkstoffe gegen  
 Phäochromocytome; Wirkstoffe gegen Pneumocystis; Wirkstoffe  
 35 zur Behandlung von Prostata-Hypertrophie; Anti-Protozoen-

Wirkstoffe, vorzugsweise gegen Leishmania, Trichomonas,  
 Trypanosoma; antipruritische Wirkstoffe; Antipsoriasis-  
 Wirkstoffe; antipsychotische Wirkstoffe, vorzugsweise  
 5 Butyrophenone, Phenothiazine, Thioxanthene, andere tri-  
 cyclische Wirkstoffe, 4-Arylpiperazine, 4-Arylpiperidine;  
 antipyretische Wirkstoffe; Mittel gegen Rickettsien; Mittel  
 gegen Seborrhöe; Antiseptica, vorzugsweise Guanidine,  
 Halogene und Halogen-Verbindungen, Nitrofurane, Phenole,  
 Chinoline; antispastische / krampflösende Wirkstoffe;  
 10 Antithrombotica; Antitussiva; Anti-Ulcus-Wirkstoffe;  
 Uricostatica (Antiurolithica); Antivenenum; antivirale  
 Wirkstoffe, vorzugsweise Purine, Pyrimidinone; Anxiolytica,  
 vorzugsweise Arylpiperazine, Benzodiazepin-Derivate,  
 Carbamate; Benzodiazepin-Antagonisten; Bronchodilatatoren,  
 15 vorzugsweise Ephedrin-Derivate, quaternäre Ammonium-  
 Verbindungen, Xanthin-Derivate; Calciumkanal-Blocker,  
 vorzugsweise Arylalkylamine, Dihydropyridin-Derivate,  
 Piperazin-Derivate; Calcium-Regulatoren; Cardiotonica;  
 Chelat- bzw. Komplexbildner; Cholecystokinin-Antagonisten;  
 20 cholelitholytische Wirkstoffe; Choleretica; Cholinergica;  
 Cholinesterase-Inhibitoren; Cholinesterase-Reaktivatoren;  
 ZNS-Stimulantien; Dekongestionsmittel; prophylactische  
 Mittel gegen Zahnkaries; Depigmentierungs-Mittel;  
 Diuretica, vorzugsweise organische Quecksilberverbindungen,  
 Pteridine, Purine, Steroide, Sulfonamid-Derivate, Uracile;  
 Dopaminrezeptor-Agonisten; Wirkstoffe gegen Ectoparasiten;  
 Enzyme, vorzugsweise Verdauungsenzyme, Penicillin-  
 inaktivierende Enzyme, proteolytische Enzyme; Enzym-  
 induzierende Wirkstoffe; steroidale und nicht-steroidale  
 30 Estrogene; Magensekretion-Inhibitoren; Glucocorticoide;  
 Gonaden-stimulierende Wirkstoffe; gonadotrope Hormone;  
 Wachstumshormon-Inhibitoren; Wachstumshormon-Releasing-  
 Faktor; Wachstums-Stimulantien; hämolytische Wirkstoffe;  
 Heparin-Antagonisten; hepatoprotektive Mittel, Wirkstoffe  
 35 zur Behandlung von Leberkrankheiten; Immunomodulatoren;

- Immunsupprimierende Wirkstoffe; Ionenaustauscher-Harze;  
 Laktation-stimulierende Hormone; LH-RH-Agonisten; lipotrope  
 Wirkstoffe; Mittel gegen Lupus erythematosus;  
 Mineralocorticoide; Miotica; Monoaminoxidase-Inhibitoren;  
 5 Mucolytica; Muskelrelaxantien; Narcotica-Antagonisten;  
 neuroprotektive Wirkstoffe; Nootropica; Ophthalmica;  
 Ovarialhormone; Oxytozica; Pepsin-Inhibitoren; Peristaltik-  
 Stimulantien; Progestogene; Prolactin-Inhibitoren;  
 Prostaglandine und -analoge; Protease-Inhibitoren; Atmungs-  
 10 Stimulantien; Sklerosierungsmittel; Sedativa / Hypnotica,  
 vorzugsweise acyclische Ureide, Alkohole, Amide,  
 Barbitursäure-Derivate, Benzodiazepin-Derivate, Bromide,  
 Carbamate, Chloral-Derivate, Piperidindione, Chinazolon-  
 Derivate; Thrombolytica; thyreotrope Hormone; Uricosurica;  
 15 Vasodilatoren (cerebral); Vasodilatoren (coronar);  
 Vasodilatoren (peripher); vasoprotektive Mittel;  
 Vitamine, Vitamin-Vorstufen, Vitamin-Extrakte, Vitamin-  
 Derivate; Wundmittel.
- 20 Wirkstoffe mit besonders unangenehmen Geschmack sind  
 antibakterielle Mittel auf Basis der Pyridoncarboxylsäure,  
 wobei 5-Amino-1-cyclopropyl-6,8-Difluor-7-(cis-3,5-  
 dimethyl-1-piperazinyl)-1,4-dihydro-4-oxoquinolon-3-  
 carboxylsäure als besonders unangenehm angesehen wird,  
 Enoxacin, Pipemidsäure, Ciprofloxacin, Ofloxacin und  
 Pefloxacin, Antiepileptika wie Zonisamid,  
 Makrolidantibiotika wie Erythromycin, Beta-  
 Lactamantibiotika wie Penicilline oder Cephalosporine,  
 psychotrope Wirkstoffe wie Chlorpromazin, Wirkstoffe wie  
 30 Sulpyrin, oder mittel gegen Geschwüre wie Cimetidin.

Die vorstehende Liste von Wirkstoffen, die mit der  
 erfindungsgemäßen Darreichungsform verabreicht werden  
 können, ist nicht abschließend. Die vorliegende Erfindung  
 35 umfaßt auch solche Zubereitungen, welche eine Kombination

von zwei oder mehr Wirkstoffen enthalten. Eine solche Zubereitung kann in mehrfacher Hinsicht vorteilhaft sein, da sich beliebige, therapeutisch sinnvolle Wirkstoffe in die erfindungsgemäße Zubereitung einarbeiten lassen.

- 5 Dadurch können mehrere gleichzeitig auftretende Symptome oder Zustände durch eine fixe Wirkstoffkombination in einem einzigen Medikament behandelt werden.

- 10 Um eine Wirkstoffaufnahme über die Mundschleimhaut zu unterstützen, ist gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der Zusatz von Agenzien vorgesehen, welche die Wirkstoffaufnahme beschleunigen (Permeationsenhancer). Als Permeationsenhancer kommen insbesondere in Betracht: Propandiol, Dexpanthenol, Ölsäure; der/die
- 15 Permeationsenhancer können beispielsweise aus folgender Gruppe ausgewählt sein: Gesättigte oder ungesättigte Fettsäuren, Kohlenwasserstoffe, geradkettige oder verzweigt-kettige Fettalkohole, Dimethylsulfoxid, Propylenglykol, Decanol, Dodecanol, 2-Octyldodecanol,
- 20 Glycerin, Isopropylidenglycerol, Transcutol (= Diethylenglycol-monoethylether), DEET (= N,N-Diethyl-m-Toluolamid), Solketal, Ethanol oder andere Alkohole, Menthol und andere ätherische Öle oder Bestandteile ätherischer Öle, Laurinsäurediethanolamid, D-alpha-Tocopherol und Dexpanthenol; die vorstehende Aufzählung ist nicht abschließend.

Auch Kombinationen von zwei oder mehreren Enhancersubstanzen lassen sich vorteilhaft einsetzen.

- 30 Die Wirkstoffaufnahme läßt sich ferner mittels durchblutungsfördernder Stoffe verbessern, welche den erfindungsgemäßen Zubereitungen zugesetzt werden können. Hierzu zählen insbesondere Menthol, Eukalyptol, Ginkgo-Extrakt, Geranium-Öl, Campher, Krauseminzöl,
- 35 Wacholderbeerenöl und Rosmarin. Diese

durchblutungsfördernden Stoffe können einzeln oder in Kombination, oder auch in Kombination mit einem oder mehreren der vorgenannten Permeationsenhancer-Stoffe eingesetzt werden.

5

Gemäß einer besonderen Ausführungsform sind die erfindungsgemäßen film- oder oblatenförmigen Arzneizubereitungen zerfallsfähig. Sie können beispielsweise als schnell zerfallende, d. h. innerhalb eines Zeitraums von 1 Sekunde bis 3 Minuten, oder langsam zerfallende, d. h. innerhalb eines Zeitraums von 3 bis 15 Minuten, Darreichungsform ausgelegt sein. Aber auch Darreichungsformen, die lutschbar sind, sind Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

10

15

Systeme, die mucoadhäsiv sind, aber nicht oder sehr langsam zerfallen bzw. erodieren, müssen nach erfolgter Wirkstofffreisetzung entfernt werden, wobei die Verweildauer des Systems bis zu mehrere Stunden betragen kann.

20

Der Zerfallsvorgang sollte innerhalb von 15 min im wesentlichen beendet sein, sofern die auf der Schleimhaut haftende Arzneiform während dieser Zeit von einem wässrigen Medium, z. B. einer Körperflüssigkeit, umgeben war. Gemäß bevorzugten Ausführungsformen der Erfindung sind die Arzneiformen so gestaltet, daß sie innerhalb von 3 min und besonders bevorzugt innerhalb von 60 s nach Einbringen in ein wässriges Medium zerfallen.

25

Die angegebenen Zerfallszeiten beruhen auf der Zerfallszeitenmessung nach Pharm. Eur. 2.9.1

"Zerfallszeiten von Tabletten und Kapseln."

Die angegebenen Zerfallszeiten können durch die Verwendung von matrixbildenden Polymeren, welche unterschiedliche

30

Zerfalls- bzw. Löslichkeitscharakteristiken haben, in den

35

genannten Bereichen eingestellt werden. Beispielsweise zerfällt eine Arzneizubereitung auf der Basis von Polyvinylalkohol erheblich schneller als eine HPMC-Arzneizubereitung. Durch Mischen entsprechender Polymerbestandteile läßt sich also die Zerfallszeit justieren. Darüber hinaus sind Sprengmittel bekannt, welche Wasser in die Matrix "ziehen" und diese von innen her aufsprengen. Folglich können auch solche Sprengmittel zwecks Einstellung der Zerfallszeit zugesetzt werden.

Die Matrix der erfindungsgemäßen schnell zerfallenden Darreichungsformen enthält als Grundsubstanzen ein wasserlösliches Polymer, oder Mischungen solcher Polymere. Dabei werden bevorzugt synthetische oder teilsynthetische Polymere oder Biopolymere natürlichen Ursprungs verwendet, die filmbildend und wasserlöslich sind. Besonders geeignet sind Polymere, die vorzugsweise aus der Gruppe ausgewählt sind, welche Cellulosederivate, Polyvinylalkohol (z. B. Mowiol®), Polyacrylate und Polyvinylpyrrolidon umfaßt.

Unter den Cellulosederivaten werden Hydroxypropylmethylcellulose, Carboxymethylcellulose, Natrium-Carboxymethylcellulose (z. B. Walocel), Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose und Methylcellulose besonders bevorzugt. Ebenfalls bevorzugt sind wasserlösliche Polysaccharide, die pflanzlichen oder mikrobiellen Ursprungs sind, insbesondere Pullulan, Xanthan, Alginate, Dextrane und Pektine. Ferner sind auch Proteine, vorzugsweise Gelatine oder andere gelbildende Proteine, geeignet. Ferner sind Stärke und Stärkederivate; Gelatine (verschiedene Typen); Polyvinylpyrrolidon; Gummi arabicum; Pullulan; Acrylate; Polyethylenoxid, insbesondere die Typen Polyox 10, Polyox 80, Polyox 205, Polyox 301, Polyox 750 (Fa. Union Carbide); Copolymere aus Methylvinyl-Ether und Maleinsäure-Anhydrid (Gantrez-Copolymere,

insbesondere die Typen ES, MS, S; Fa. ISP Global Technologies GmbH) geeignet.

Für den Aufbau einer den Wirkstoff langsam freisetzen-  
5 Matrix kommen vorzugsweise Polymere zum Einsatz, welche  
ausgewählt sind aus der Gruppe, die Cellulose-Ether,  
bevorzugt Ethylcellulose, sowie Polyvinylalkohol, Polyure-  
than, Polymethacrylate, Polymethylmethacrylate und Derivate  
und Copolymerisate der vorgenannten Polymere umfaßt.

10 Die niedrige Löslichkeit oder Unlöslichkeit des  
Polymerfilms in wäßrigem Milieu, oder auch dessen  
wasserresistente Ausgestaltung, hat zur Folge, daß die  
Wirkstoffabgabe nur langsam auf dem Diffusionswege erfolgt,  
15 mit - bei geeigneter Formulierung - niedrigem  
Diffusionskoeffizienten. Dies bewirkt eine langsame  
Wirkstoffabgabe.

Um die Löslichkeit bzw. die Freisetzungsgeschwindigkeit der  
20 langsam freisetzen- Schicht(en) zu verringern, kann die  
Polymerschicht einer Temperung unterworfen werden. So kann  
beispielsweise ein hochhydrolysiertes Polyvinylalkohol als  
Basispolymer für die nicht lösliche, langsam freisetzen-  
Schicht eingesetzt werden, wenn dieser durch Temperung  
35 unlöslich gemacht wird.

Die Wirkstoffabgabe erfolgt bei den erfindungsgemäßen  
Zubereitungen auf dem Wege der Permeation durch die orale  
Mucosa. Voraussetzung hierfür ist, daß die flächige  
30 Zubereitung während der Applikationsdauer, d. h. möglichst  
bis zur erfolgten Auflösung bzw. Zerfall der Zubereitung,  
in engem Kontakt mit der Mucosa steht. Durch die Auswahl  
geeigneter Hilfsstoffe läßt sich ein verbesserter Kontakt  
der erfindungsgemäßen Arzneizubereitung mit der  
35 Mundschleimhaut herbeiführen. Deshalb enthält die  
Arzneizubereitung gemäß einer bevorzugten Ausführungsform  
der Erfindung einen haftungsvermittelnden Hilfsstoff oder



ein Hilfsstoffgemisch, welches der Zubereitung bio- oder mucoadhäsive Eigenschaften verleiht. Von bestimmten pharmazeutisch gebräuchlichen, oral applizierbaren Hilfsstoffen ist bekannt, daß sie schleimhauthaftende Eigenschaften aufweisen. Beispiele für solche mucoadhäsiven Substanzen sind Polyacrylsäure, Carboxymethylcellulose, Hydroxymethylcellulose, Methylcellulose, Traganth, Alginsäure, Gelatine und Gummi arabicum. Darüber hinaus ist von verschiedenen nicht mucoadhäsiven Stoffen bekannt, daß sie in bestimmten Mischungsverhältnissen ebenfalls mucoadhäsive Eigenschaften ausbilden. Ein Beispiel für ein solches Gemisch ist Glycerinmonooleat/Wasser im Verhältnis 84:16 (Engström et al., Pharm. Tech. Eur. 7 [1995], Nr. 2, S. 14-17).

Bei der Verwendung bio- oder mucoadhäsiver Hilfsstoffe ist ein zwei- oder mehrschichtiger Aufbau der Darreichungsform der erfindungsgemäßen Zubereitung zu bevorzugen. Dadurch, daß nur die der Mundschleimhaut zugewandte bzw. mit dieser in Kontakt befindliche Schicht oder Schichten mucoadhäsiv ausgerüstet ist bzw. sind, nicht aber die distal oder außen gelegene Schicht oder Schichten, kann vermieden werden, daß die Zubereitung während der Anwendungsdauer verschiedene Schleimhautpartien miteinander verklebt, was zu erheblichen Mißempfindungen bei der Anwendung führen würde. Bevorzugte Ausführungsformen sind deshalb zwei- oder mehrschichtig aufgebaut, wobei eine der beiden Schichten, bzw. bei mehrschichtigem Aufbau eine der Schichten, bio- oder mucoadhäsive Eigenschaften besitzt. Dieser Aufbau ist bevorzugt bei nicht oder sehr langsam zerfallenden bzw. erodierenden Systemen.

Bei Ausführungsformen, welche neben mucoadhäsiven auch nicht mucoadhäsive Schichten enthalten, werden die letztgenannten vorzugsweise so ausgestaltet, daß sie eine im Vergleich zur bio- oder mucoadhäsiven Schicht geringere

Permeabilität für den Wirkstoff besitzt bzw. besitzen. Hierdurch kann vermieden werden, daß Wirkstoff in den Speichel der Mundhöhle freigesetzt wird, was zu Wirkstoffverlusten führen würde.

5 Die genannten Arzneizubereitungen sind vergleichsweise dichte Gebilde und weisen bevorzugt eine Dichte zwischen  $0,3 \text{ g/cm}^3$  und  $1,7 \text{ g/cm}^3$  auf, besonders bevorzugt zwischen  $0,5 \text{ g/cm}^3$  und  $1,5 \text{ g/cm}^3$ , und am meisten bevorzugt zwischen  
10  $0,7 \text{ g/cm}^3$  und  $1,3 \text{ g/cm}^3$ .

Die Gesamtdicke der erfindungsgemäßen Zubereitungen beträgt vorzugsweise  $5 \text{ }\mu\text{m}$  bis  $10 \text{ mm}$ , bevorzugt  $30 \text{ }\mu\text{m}$  bis  $2 \text{ mm}$  und besonders bevorzugt  $0,1 \text{ mm}$  bis  $1 \text{ mm}$ . Die  
15 Arzneizubereitungen können vorteilhaft runde, ovale, ellipsenförmige, drei-, vier- oder vieleckige Formen aufweisen, sie können aber auch eine beliebig gerundete Form haben.

20 Die Oberfläche der erfindungsgemäßen Zubereitungen ist üblicherweise glatt; jedoch kann es vorteilhaft sein, die Oberfläche mit Erhebungen und Vertiefungen zu versehen, z. B. in Gestalt von Noppen oder Rillen.

5 Die Erfindung schließt auch Zubereitungen der genannten Art mit ein, die in Form dünner, fester Schäume vorliegen. Wafer in Form dünner Schäume sind vorteilhaft, da sie auf Grund ihrer großen spezifischen Oberfläche schnell anhaften, andererseits aber auch schnell zerfallen. Die  
30 Dichte dieser verfestigten Schäume liegt vorzugsweise zwischen  $0,01 \text{ g/cm}^3$  und  $0,8 \text{ g/cm}^3$ , besonders bevorzugt zwischen  $0,08 \text{ g/cm}^3$  und  $0,4 \text{ g/cm}^3$ , und am meisten bevorzugt zwischen  $0,1 \text{ g/cm}^3$  und  $0,3 \text{ g/cm}^3$ . Bei der Berechnung der Dichte wird das durch den Gesamtkörper des Schaums  
35 ausgefüllte oder umhüllte Volumen zugrunde gelegt.

Die genannten Schäume können durch Einleiten und Dispergieren von Gasen mit Hilfe spezieller Schaumaufschlag-Vorrichtungen erzeugt werden, oder durch das Lösen von Gas unter Druck und anschließende Entspannung der Lösung.

Die Matrix der erfindungsgemäßen Arzneizubereitungen weist mindestens ein matrixbildendes Polymer auf. Das oder die matrixbildende(n) Polymer(e) stellt/stellen einen wesentlichen Bestandteil der Matrix dar; der Polymer-Anteil beträgt mindestens 3 Gew.-% und höchstens 98 Gew.-%, vorzugsweise 7 bis 80 Gew.-%, besonders bevorzugt 20 bis 50 Gew.-%, jeweils bezogen auf die gesamte Zubereitung. Die mucoadhäsiven Eigenschaften sowie die Zerfalls-Eigenschaften werden im wesentlichen durch die Art des/der matrixbildenden Polymers/Polymere, sowie die relativen Anteile dieser Polymere in der Zubereitung bestimmt.

Um die Anhaftungstendenz der Darreichungsformen weiter zu vermindern, kann zusätzlich von der Maßnahme Gebrauch gemacht werden, daß die Oberflächen der Darreichungsform uneben oder unregelmäßig geformt sind, vorzugsweise wellenförmig oder reliefartig. Eine solche unregelmäßige Oberflächenstruktur kann beispielsweise durch die in die Polymermatrix eingebrachten blasenförmigen Hohlräume verursacht werden.

Neben den matrixbildenden Polymeren können der Matrix wahlweise Hilfsstoffe zugesetzt werden. Hierfür kommen Füllstoffe (z. B.  $\text{SiO}_2$ ); Farbstoffe und Pigmente (z. B. Chinolingelb oder  $\text{TiO}_2$ ); Sprengmittel, insbesondere Sprengmittel, die Wasser in die Matrix hineinziehen und die Matrix von innen her sprengen (z. B. Aerosil); Emulgatoren (z. B. polyethoxylierte Sorbitanfettsäureester wie TWEEN® oder polyethoxylierte Fettalkohole wie BRIJ®); Weichmacher (z. B. Polyethylenglykol, Glycerin); Süßstoffe (z. B.

Aspartam, Saccharin); Konservierungsmittel (z. B. Sorbinsäure und deren Salze) und Aromastoffe in Betracht.

Ferner können als Hilfsstoffe auch Stabilisatoren oder Antioxidantien hinzugefügt werden, wie z. B. Ascorbylpalmitat, Natriumdisulfit, Vitamin E, Vitamin A, Vitamin C; sowohl einzeln als auch in Kombination untereinander, oder in Kombination mit anderen Hilfsstoffen.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform enthalten die erfindungsgemäßen Zubereitungen mindestens einen Aromastoff und/oder mindestens einen Süßstoff und/oder mindestens einen Weichmacher.

Die Zusammensetzung der erfindungsgemäßen Zubereitungen wird an Hand der nachfolgenden Rezepturen beispielhaft erläutert, ohne dass der Umfang der Erfindung dadurch eingeschränkt wird:

Beispiel:

	Beispiel 1	Beispiel 2
Metolose 60 SH 50	45,0	45,0
Aspartam	10,0	10,0
Mannitol	10,0	10,0
Menthol	5,0	5,0
Aroma	10,0	5,0
Titandioxid	-	5,0
Natriumhydrogencarbonat	10,0	10,0
Loperamid	10,0	10,0

Bei einem Geschmackstest hat sich gezeigt, daß der Zusatz von 10 Gew.-% Natriumhydrogencarbonat, was 2,0 mg/Wafer entspricht, zu einem vollständigen Verschwinden der bitteren Geschmacksempfindung von Loperamid führte.

## Ansprüche

1. Film- oder oblatenförmige Arzneizubereitung zur Verabreichung von Wirkstoffen, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung mindestens ein matrixbildendes Polymer enthält, in welchem mindestens ein Wirkstoff und mindestens ein Kohlendioxidbildner gelöst oder dispergiert ist.

2. Film- oder oblatenförmige Arzneizubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Arzneizubereitung zur Verabreichung von Wirkstoff(en) über die Mundschleimhaut geeignet ist.

3. Film- oder oblatenförmige Arzneizubereitung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der oder zumindest einer der Kohlendioxidbildner aus der Gruppe ausgewählt ist, die Natriumhydrlogencarbonat, Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat und Kaliumhydrogencarbonat umfaßt.

4. Film- oder oblatenförmige Arzneizubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Kohlendioxidbildner in einer Menge von 2 bis 50 Gew.-%, bevorzugt von 5 bis 30 Gew.-%, und besonders bevorzugt von 7 bis 20 Gew.-%, bezogen auf die Arzneizubereitung, in der Arzneizubereitung enthalten ist.

5. Film- oder oblatenförmige Arzneizubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine Säurekomponente enthält.

6. Film- oder oblatenförmige Arzneizubereitung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Säurekomponente aus der Gruppe ausgewählt ist, die Zitronensäure, Weinsäure, Adipinsäure, Apfelsäure, Ascorbinsäure,

Bernsteinsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Metaweinsäure, Milchsäure und Phosphorsäure umfaßt.

7. Film- oder oblatenförmige Arzneizubereitung nach  
5 Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Säurekomponente aus der Gruppe ausgewählt ist, die Natriumdihydrogenphosphat, Dinatriumhydrogenphosphat, Kaliumhydrogenphosphat und Kaliumdihydrogenphosphat umfaßt.
- 10 8. Film- oder oblatenförmige Arzneizubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie mindestens einen Permeationsenhancer und/oder mindestens einen durchblutungsfördernden Stoff enthält.
- 15 9. Film- oder oblatenförmige Arzneizubereitung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß der Permeationsenhancer aus der Gruppe ausgewählt ist, die gesättigte oder ungesättigte Fettsäuren,  
Kohlenwasserstoffe, geradkettige oder verzweigtkettige  
20 Fettalkohole, Dimethylsulfoxid, Propylenglykol, Decanol, Dodecanol, 2-Octyldodecanol, Glycerin, Isopropylidenglycerol, Transcutol (= Diethylenglycol-mono-ethylether), DEET (= N,N-Diethyl-m-Toluolamid), Solketal, Ethanol oder andere Alkohole, Menthol und andere ätherische  
5 Öle oder Bestandteile ätherischer Öle, Laurinsäurediethanolamid, D-alpha-Tocopherol und Dexpanthenol umfaßt.
10. Film- oder oblatenförmige Arzneizubereitung nach  
30 Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß der durchblutungsfördernde Stoff aus der Gruppe ausgewählt ist, die Menthol, Eukalyptol, Ginkgo-Extrakt, Geranium-Öl, Campher, Krauseminzöl, Wacholderbeerenöl und Rosmarin umfaßt.

11. Film- oder oblatenförmige Arzneizubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie innerhalb von 15 min, bevorzugt innerhalb von 3 min und besonders bevorzugt innerhalb von 60 Sekunden nach  
5 Einbringen in ein wässriges Medium zerfällt.

12. Film- oder oblatenförmige Arzneizubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das/die matrixbildende(n) Polymer(e) aus der  
10 Polyvinylalkohol, Cellulosederivate, Stärke und Stärkederivate, Gelatine, Polyvinylpyrrolidon, Gummi arabicum, Pullulan, Acrylate, Polyethylenoxid und Copolymere aus Methylvinyl-Ether und Maleinsäure-Anhydrid umfassenden Gruppe ausgewählt ist/sind, wobei die Gruppe  
15 der Cellulosederivate bevorzugt Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Natrium-Carboxymethylcellulose, Methylcellulose, Hydroxyethylcellulose und Hydroxypropylethylcellulose umfaßt.

13. Film- oder oblatenförmige Arzneizubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß das/die matrixbildende(n) Polymer(e) aus der Gruppe ausgewählt ist, die Cellulose-Ether, bevorzugt Ethylcellulose, sowie  
5 Polyvinylalkohol, Polyurethan, Polymethacrylate, Polymethylmethacrylate und Derivate und Copolymerisate der vorgenannten Polymere umfaßt.

14. Film- oder oblatenförmige Arzneizubereitung nach einem  
30 der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Arzneizubereitung einen Hilfsstoff enthält, welcher der Zubereitung mucoadhäsive Eigenschaften verleiht.

15. Film- oder oblatenförmige Arzneizubereitung nach  
35 Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß der Hilfsstoff aus

der Gruppe ausgewählt ist, die Polyacrylsäure, Carboxymethylcellulose, Hydroxymethylcellulose, Methylcellulose, Traganth, Alginsäure, Gelatine und Gummi arabicum oder ein Gemisch davon umfaßt.

5

16. Film- oder oblatenförmige Arzneizubereitung nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß die Arzneiform zwei- oder mehrschichtig aufgebaut ist, wobei nur die der Mundschleimhaut zugewandte bzw. mit dieser in Kontakt befindliche Schicht oder Schichten mucoadhäsiv ausgerüstet ist bzw. sind.

10

17. Film- oder oblatenförmige Arzneizubereitung nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß die nicht-mucoadhäsiven Schichten eine geringere Permeabilität für den Wirkstoff bzw. die Wirkstoffe aufweisen.

15

18. Film- oder oblatenförmige Arzneizubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie flächenförmig ist, wobei die Dichte dieser flächenförmigen Zubereitung vorzugsweise zwischen  $0,3 \text{ g/cm}^3$  und  $1,7 \text{ g/cm}^3$ , besonders bevorzugt zwischen  $0,5 \text{ g/cm}^3$  und  $1,5 \text{ g/cm}^3$ , und am meisten bevorzugt zwischen  $0,7 \text{ g/cm}^3$  und  $1,3 \text{ g/cm}^3$  liegt.

20

25

19. Film- oder oblatenförmige Arzneizubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß ihre Gesamtdicke 5  $\mu\text{m}$  bis 10 mm, bevorzugt 30  $\mu\text{m}$  bis 2 mm und besonders bevorzugt 0,1 mm bis 1 mm beträgt.

30

20. Film- oder oblatenförmige Arzneizubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine runde oder ellipsenförmige oder ovale Form, oder eine drei-, vier- oder vieleckige Form, oder eine unregelmäßig gerundete Form aufweist.

35



21. Film- oder oblatenförmige Arzneizubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie als fester Schaum vorliegt, wobei die Dichte dieses  
5 verfestigten Schaumes vorzugsweise zwischen  $0,01 \text{ g/cm}^3$  und  $0,8 \text{ g/cm}^3$ , besonders bevorzugt zwischen  $0,08 \text{ g/cm}^3$  und  $0,4 \text{ g/cm}^3$ , und am meisten bevorzugt zwischen  $0,1 \text{ g/cm}^3$  und  $0,3 \text{ g/cm}^3$  liegt.
- 10 22. Film- oder oblatenförmige Arzneizubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Polymer-Anteil der Matrix mindestens 3 Gew.-% und höchstens 98 Gew.-%, vorzugsweise 7 bis 80 Gew.-%, besonders bevorzugt 20 bis 50 Gew.-%, jeweils bezogen auf  
15 die gesamte Zubereitung, beträgt.
23. Film- oder oblatenförmige Arzneizubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie mindestens einen Hilfsstoff enthält, wobei der/die  
20 Hilfsstoffe aus der Füllstoffe, Farbstoffe, Sprengmittel, Emulgatoren, Weichmacher, Süßstoffe, Konservierungsmittel, Stabilisatoren, Antioxidantien und Aromastoffe umfassenden Gruppe ausgewählt ist/sind.
- 25 24. Film- oder oblatenförmige Arzneizubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie mindestens einen Aromastoff und/oder mindestens einen Süßstoff und/oder mindestens einen Weichmacher enthält.
- 30 25. Verwendung der film- oder oblatenförmigen Arzneizubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 24 zur Verabreichung von Wirkstoff(en), vorzugsweise mindestens eines Wirkstoffs mit bitterem Geschmack.

26. Verwendung der film- oder oblatenförmigen  
Arzneizubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 24 zur  
Verabreichung von Wirkstoff(en) an eine Schleimhaut eines  
menschlichen oder tierischen Organismus, vorzugsweise zur  
5 oralen Verabreichung.

27. Verfahren zum oralen Verabreichen von pharmazeutischen  
Wirkstoff(en) mit bitterem Geschmack, gekennzeichnet durch  
das Applizieren einer film- oder oblatenförmigen  
10 Arzneizubereitung, die zusätzlich zu dem Wirkstoff einen  
Kohlendioxidbildner enthält, der bei Zutritt wässriger  
Medien Kohlendioxid freisetzt.

28. Verfahren nach Anspruch 27, gekennzeichnet durch die  
15 Applikation von in wässrigen Medien zerfallsfähigen  
Arzneizubereitungen.

29. Verfahren nach Anspruch 27 oder 28, gekennzeichnet  
durch das Applizieren einer mucoadhäsiven Arzneizubereitung  
20 auf der oralen Schleimhautoberfläche dieses Organismus.

### Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft dünne folien- oder oblatenförmige Arzneizubereitungen zur oralen Verabreichung von  
5 Wirkstoffen, die dadurch gekennzeichnet ist, daß die Zubereitung mindestens ein matrixbildendes Polymer enthält, in welchem mindestens ein Wirkstoff und mindestens ein Kohlendioxidbildner gelöst oder dispergiert ist.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**